
Artigo de Revisão Bibliográfica

**Cancro do Colo do Útero e Preservação da
Fertilidade**

Daniela Filipa Marques Cristelo

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Porto, 2014

Índice

Resumo/ Abstract.....	3
Introdução.....	5
Cancro do colo do útero – revisão.....	6
Tratamento Oncológico – Caminho para a infertilidade?.....	10
OncoFertilidade.....	12
Terapêutica Cirúrgica	
➤ Cirurgia Conservadora.....	13
➤ Transposição dos ovários.....	16
➤ Transplante de Útero.....	17
Terapêutica Farmacológica.....	18
Criopreservação e PMA	
➤ Criopreservação de tecido ovárico.....	19
➤ Criopreservação de ovócitos.....	22
➤ Criopreservação de embriões.....	24
➤ Outros.....	24
Tratamento Oncológico e Gravidez.....	25
Questões éticas relacionadas com a preservação de fertilidade.....	27
Impacto no futuro.....	28
Conclusões.....	29
Referências Bibliográficas.....	32

Resumo

Introdução: A evolução alcançada no tratamento do cancro do colo do útero possibilitou a cura e aumento da sobrevida destas mulheres, no entanto, conduziu à necessidade de tratamentos que visam a preservação da fertilidade, numa perspetiva de melhorar a qualidade de vida destas doentes.

Objetivos: Com esta revisão bibliográfica pretende-se perceber qual o impacto das terapêuticas do cancro do colo do útero na fertilidade feminina, e rever os métodos de preservação da fertilidade disponíveis e em investigação, assim como as implicações éticas destes procedimentos durante o tratamento e no futuro.

Desenvolvimento: Após introdução à patologia, serão descritos os principais tipos de tratamento oncológico, implicação dos mesmos na fertilidade da doente e as técnicas de preservação da fertilidade disponíveis.

Conclusões: É de fundamental importância a comunicação médico-doente em relação às técnicas de oncofertilidade disponíveis, de forma clara e explícita para uma decisão ponderada e consciente. Apesar da maioria destas técnicas ser experimental, nos casos de cancro do colo do útero, a conservação dos ovários em estadio inicial, a conização nos estádios IA1 e a traquelectomia radical nos estádios IA2 e IB1 (até 2 cm), têm segurança oncológica demonstrada e o índice de fertilidade é aceitável.

Palavras-chave

- Cancro, Colo do útero, Preservação, Fertilidade, Ética, Futuro.

Abstract

Introduction: The progress achieved in the treatment of cervical cancer made possible the healing and increasing survival of these women. However, led to the need for treatments that intend fertility preservation with a view to improving the quality of life of these patients.

Objectives: In this literature review the aim is to understand what impact the treatment of cervical cancer in female fertility has and revise the methods of fertility preservation available or under investigation, as well as the ethical implications of these procedures during treatment and in the future.

Development: After introducing the pathology, we will describe the main types of cancer treatment as well as the implication of itself on the fertility of the patient and also the techniques of fertility preservation available.

Conclusion: It is vital the patient-doctor communication on what oncofertility techniques available is concerned, clearly and explicitly to a considered and conscious decision. Although most of these techniques are experimental, in cases of cervical cancer, the conservation of the ovaries in early stage conization in stages IA1 and radical trachelectomy in stages IA2 and IB1 (up to 2 cm), have demonstrated safety and also the oncological index of fertility is acceptable.

Keywords:

- Cancer, Cervical, Preservation, Fertility, Ethics, Future.

Introdução:

Nos últimos anos, com o avanço da ciência, as opções de tratamento oncológico tornaram-se mais eficazes e a taxa de sobrevida a longo prazo destes doentes aumentou significativamente.

Em relação ao cancro do colo do útero, a sua incidência tem diminuído e, segundo os dados mais recentes do RORENO - Registo Oncológico Regional do Norte, a incidência no ano de 2008 foi de 241 casos, o que corresponde a uma taxa de incidência de 14,1/100000[1]. Entre 2000 e 2006 foram diagnosticados 1582 casos de tumores do colo do útero na Região Norte de Portugal (98,4% com informação de follow-up). Segundo a Globocan 2008, a taxa de incidência é de 12,2/100000[2].

A sobrevida relativa global a 5 anos foi de 63,9% (ajustada para a idade), enquanto a média europeia (EUROCare-4) foi de 60,4%[1], resultado influenciado pelas medidas de rastreio implementadas.

O aumento de esperança de vida acarreta uma preocupação crescente acerca dos efeitos laterais das terapias oncológicas a longo prazo[3-6]. Um dos parâmetros de avaliação de qualidade de vida dos sobreviventes relaciona-se com a capacidade reprodutiva e é reconhecido que um dos efeitos laterais destes tratamentos é a infertilidade.

Para além do tipo de tratamento, respetiva duração e doses utilizadas, a fertilidade é influenciada por outros fatores: idade, localização e tipo histológico do tumor[7]. Por exemplo, o facto de cerca de 40% dos cancros do colo uterino afetar mulheres com menos de 45 anos, aliado à tendência crescente de adiar a maternidade para idades tardias, aumenta o número de doentes submetidas a tratamentos oncológicos que desejam preservar a fertilidade[3, 8].

É de fundamental importância que a família e as próprias doentes estejam cientes das consequências futuras destes tratamentos, assim como dos procedimentos disponíveis para a preservação da fertilidade. Alguns investigadores acreditam que a equipa que acompanha estas pacientes deverá ter formação específica para ser capaz de discutir o plano de tratamento ideal, potenciais riscos e o prognóstico associado[9].

Cancro do colo do útero - revisão

O carcinoma do colo do útero é o terceiro tumor maligno mais comum e a quarta causa de morte relacionada com cancro nas mulheres em todo o mundo. Mais de 85% destes casos e mortes ocorrem em países em desenvolvimento[10-11].

Os tipos histológicos são classificados de acordo com a nomenclatura da Organização Mundial de Saúde. Os tipos histológicos mais comuns são o carcinoma pavimentocelular, carcinoma adenoescamoso e adenocarcinoma[12-14]. O carcinoma pavimentocelular representa 85% dos casos. Os adenocarcinomas representam a maioria dos restantes e têm aumentado a sua frequência relativa[10-15].

Em relação aos fatores de risco, a infeção pelo vírus do papiloma humano(HPV) é preponderante. No entanto, ainda que a infeção pelo vírus do papiloma humano seja necessária, não é suficiente para o desenvolvimento de cancro do colo do útero[14, 16]. Outros co-fatores poderão influenciar a progressão da infeção pelo HPV até cancro do colo do útero como, por exemplo, alimentação (nomeadamente baixos níveis de vitamina A e C e de ácido fólico), raça, tabagismo, idade precoce de início da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, história de doenças sexualmente transmissíveis, parceiro sexual de alto risco, alta paridade e uso de anticoncecionais orais[14, 16-19].

Geralmente, o cancro do colo do útero é assintomático numa fase inicial. Contudo, ocasionalmente, apresenta sintomatologia precoce, frequentemente não reconhecida: leucorreia vaginal aquosa com odor desagradável e/ou coitorragias e/ou metrorragias intermitentes.

A doença avançada pode manifestar-se com obstrução das vias urinárias, urgência urinária, disúria e/ou hematúria. É comum a ocorrência de lombalgias, dor na região inguinal e nas extremidades inferiores. Aquando da existência de compressão ou invasão do reto, podem estar presentes obstipação, tenesmo ou retorragias e, quando existe envolvimento ganglionar, edema das extremidades[13, 20-21].

O diagnóstico é feito na maioria das vezes através de uma citologia cervical de rotina ou por biópsia a uma área suspeita. A colposcopia impõe-se perante uma citologia anormal, com o objetivo de dirigir a biópsia. A conização é recomendada sempre que a biópsia não define com precisão a existência ou não de invasão e quando há suspeita de neoplasia microinvasora[22].

O estadiamento é classificado segundo as normas da FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) de 2009[22-23]. O estadiamento do carcinoma do colo

assenta fundamentalmente numa avaliação clínica. Contudo, o exame clínico complementado com os estudos imagiológicos tem sido associado a elevadas taxas de falsos negativos, especialmente na avaliação do estadiamento ganglionar. Desta forma, o estadiamento cirúrgico é indicado, porque além de permitir acesso mais preciso à cavidade intraperitoneal e aos gânglios retroperitoneais, permite a remoção dos gânglios pélvicos e/ou para-aórticos suspeitos, o que resulta numa taxa de sobrevida mais elevada. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia preconiza o estadiamento durante a cirurgia; todavia nos casos mais avançados a abordagem terapêutica não é cirúrgica e, nesses casos, o estadiamento é feito através do exame clínico ginecológico e exames de imagem.

O tratamento do cancro do colo do útero deve ser individualizado.

Nos estádios precoces – IA1, IA2 e IB1 \leq 2cm - pode ser efetuada cirurgia conservadora[24-29].

No caso de estágio IA1 sem invasão linfovascular, a probabilidade de comprometer paramétrios e gânglios é quase nula. Desse modo, na presença de condições cirúrgicas, é recomendada conização se a mulher pretende preservar a fertilidade e apresenta uma ou duas peças de conização sem lesões displásicas nas margens endocervical e laterais, sem CIN 3 na margem exocervical, curetagem endocervical negativa e ausência de colonização de glândulas endocervicais por Cis[24, 26, 30-31]. No estágio IA1 sem invasão linfovascular e, sem condições cirúrgicas, é recomendado a braquiterapia[24-25, 30-32].

No estágio IA1 com invasão linfovascular e estágio IA2 com condições cirúrgicas pode realizar-se histerectomia radical(Piver 2) com ou sem anexectomia bilateral e linfadenectomia pélvica; tratamento adjuvante em função dos fatores de prognóstico presentes[24-25, 33-34]; ou traquelectomia radical(TR) com linfadenectomia pélvica em mulher que pretende preservar a fertilidade[27-29, 35-36]. A traquelectomia é indicada quando a mulher pretende preservar a fertilidade e apresenta uma ou mais das seguintes condições: lesões displásicas nas margens endocervical e laterais, e/ou CIN 3 na margem exocervical, e/ou presença de colonização de glândulas endocervicais por Cis na peça de segunda conização e/ou curetagem endocervical com lesão displásica[27-29]. A linfadenectomia pélvica só é considerada satisfatória quando se retiram pelo menos 6 gânglios de cada lado da pelve[24].

No estágio IA1 com invasão linfovascular e estágio IA2 sem condições cirúrgicas, recomenda-se radioterapia pélvica e braquiterapia[24-25, 33-34; 37].

No estágio IB1 e IIA1 com condições cirúrgicas[24-25, 32-34], pode realizar-se histerectomia radical(Piver 3) com ou sem anexectomia, linfadenectomia pélvica e eventual biópsia seletiva dos gânglios para-aórticos; tratamento adjuvante em função dos fatores de prognóstico presentes; ou traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica em doente com tumor no estágio IB1 com <2cm, que pretende preservar a fertilidade[27-29] .

Em relação ao estágio IB1, IIA1 sem condições cirúrgicas, IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB e IVA: se sem metástases ganglionares para-aórticas e sem metástases à distância, a radioquimioterapia pélvica com ou sem braquiterapia é o tratamento preferencial[24-25, 32-34, 38-40]. Nos estádios IB2, a cirurgia também pode ser adequada[24-26, 32-34]. Se apenas metástases ganglionares para-aórticas, recomenda-se radioquimioterapia pélvica e para-aórtica, com ou sem braquiterapia[24-25, 32-34, 38-40] .

No estágio IVA central com fístula vesicovaginal ou rectovaginal, sem sinais de doença fora da pelve, recomenda-se a realização de exenteração pélvica como tratamento primário[25, 32-34]

No estágio IVB, o tratamento é individualizado com quimio e radioterapia[24-25, 30-32].

Em relação ao tratamento adjuvante após cirurgia radical[41-43]: se gânglios pélvicos e para-aórticos negativos e sem outros fatores de prognóstico, vigiar; mas, se pelo menos 2 dos seguintes fatores presentes – tumores > 4cm, invasão >2/3 da espessura do estroma do colo e invasão linfovascular - ou margem cirúrgica vaginal e/ou radial <5mm, recomenda-se radioterapia.

Se gânglios pélvicos metastizados, e/ou paramétrios invadidos, e/ou margens cirúrgicas positivas ou insuficientes(<10mm), recomenda-se histerectomia total se cirurgia conservadora prévia ou radio/ quimioterapia adjuvantes[44-46]; se gânglios para-aórticos metastizados sem metástases à distância, recomenda-se radioquimioterapia pélvica e para-aórtica, com ou sem braquiterapia.

Em relação ao esquema de radioquimioterapia, o quimioterápico usado é a cisplatina 40mg/m², semanal, a iniciar no primeiro dia de radioterapia(6 ciclos); em caso de contraindicação para cisplatina, considerar carboplatina semanal[47]. A quimioterapia de primeira linha paliativa é cisplatina + paclitaxel e, se a doente esteve previamente exposta à cisplatina, considerar carboplatina e paclitaxel [24-25, 30-31; 48].

A quimioterapia neoadjuvante, ainda em estudo, pode ser útil nos estádios IA2, IB1 e IB2 de tamanho >2cm, tornando-os elegíveis para TR ou conização, ao invés da cirurgia

radical[44-46]. Estudos comprovam a eficácia desta abordagem, tendo sido associada a gravidez posterior nalguns casos[46; 49-52].

A tendência atual é aumentar a possibilidade de cura, oferecer o tratamento menos radical e, quando possível, manter a fertilidade.

Tratamento Oncológico – Caminho para a infertilidade?

Qualquer uma das três principais terapêuticas oncológicas atualmente disponíveis (radioterapia, quimioterapia ou cirurgia) pode conduzir à infertilidade devido a lesão do eixo hipotálamo - hipófise ou a lesão direta do tecido gonadal[4, 53-54].

À nascença, as mulheres possuem um determinado número de oócitos que diminui gradualmente ao longo da vida, conduzindo por fim, à menopausa[55]. A quimioterapia e radioterapia aceleram esse processo.

O grau no qual a quimioterapia afeta a reserva ovárica depende da idade da doente: quanto menor a idade de exposição, menor o risco de falência ovárica, uma vez que existe um número maior de folículos[55-57].

Os agentes quimioterápicos podem conduzir à falência ovárica prematura(FOP), já que atuam essencialmente sobre os folículos ovários[58]. Os agentes alquilantes são classificados de alto risco para disfunção gonadal(ciclofosfamida, busulfano, melfalano, clorambucil, dacarbazina, procarbazina, ifosfamida, clometidina, thiotepa e mostarda de nitrogénio)[59], contudo o seu efeito sobre a fertilidade dependerá da dose e duração do tratamento. A doxorubicina e os agentes semelhantes aos alquilantes, cisplatina e carboplatina, que são os agentes usados no tratamento do cancro do colo do útero, pertencem à categoria de risco intermédio; outros, como metrotexato, bleomicina, 5-fluorouracilo, actinomicina-D, mercaptopurina, e vincristina são considerados agentes de baixo risco para disfunção gonadal (Tabela 1).

Tabela1. Agentes Citotóxicos de acordo com Grau de Gonadotoxicidade [59]		
Risco Elevado	Risco Intermédio	Risco Baixo/Ausente
Ciclofosfamida	Doxorubicina	Metrotexato
Busulfano	Cisplatina	Bleomicina
Melfalano	Carboplatina	5-Fluoracilo
Dacarbazina		Actinomicina D
Clorambucil		Mercaptopurina
Ifosfamida		Vincristina
Thiotepa		
Mostarda de nitrogénio		

A combinação de agentes quimioterápicos aumenta a toxicidade gonadal. No entanto, não é previsível qual a dose exata que provoca FOP[60-63]. Sabe-se que a ciclofosfamida é um fármaco muito citotóxico para os ovários, uma vez que pode lesar as células latentes ou em multiplicação[56].

A radioterapia, ao contrário da quimioterapia, tem uma toxicidade direta sobre os ovários e útero, quer inclua ou não a zona pélvica[64-65]. A extensão da lesão depende da idade, dose e local da irradiação. A radioterapia com dose de 20 Gray(Gy) em mulheres abaixo de 40 anos, e próximo de 6Gy em mulheres com mais de 40 anos, causa falência ovárica[66-69]. No caso de a irradiação não incluir a região pélvica, estima-se a quantidade de radiação indireta que atingirá os ovários e útero e, a partir dessa, estima-se o risco de infertilidade do tratamento oncológico.

A radioterapia diminui a vascularização uterina e contribui para a fibrose do endométrio, reduzindo a probabilidade de gestação[69-71]. A irradiação cerebral, envolvendo a hipófise, pode resultar em hipopituitarismo e falência gonadal secundária. Neste caso, a função ovárica, e consequentemente a fertilidade, pode ser recuperada com o uso de gonadotrofinas.

O cancro do colo do útero pode estender-se aos órgãos adjacentes, quer sejam tumores primários ou secundários, exigindo uma abordagem cirúrgica radical que pode conduzir à infertilidade. De forma semelhante, a abordagem cirúrgica dos tumores na região hipotálamo-hipófise pode resultar em infertilidade, devido a alterações da secreção de hormonas gonadotróficas e posterior hipogonadismo.

OncoFertilidade

O novo conceito de oncofertilidade refere-se ao uso de tratamentos conservadores, que possibilitam a preservação da fertilidade, sem prejuízo da saúde da doente. De acordo com as diferenças na apresentação clínica da doença, idade, existência de companheiro masculino, tipo de neoplasia, tratamento previsto e o tempo disponível antes do início da terapia oncológica, cada caso deverá ser orientado de forma individualizada no que diz respeito às opções de preservação da fertilidade[62-64, 72].

É importante definir a quem e, quando, devem ser propostas estas opções. A doente ideal apresenta até 40-45 anos de idade, estadio precoce, tipo histológico não agressivo, e deve estar consciente de eventuais riscos e da necessidade de acompanhamento adequado. É importante referir que cerca de 40% dos carcinomas do colo uterino são diagnosticados em mulheres com idade inferior a 45 anos[68]. O declínio da fertilidade está atualmente bem documentado após os 38 anos de idade logo, os procedimentos de preservação de fertilidade devem ser reservados, preferencialmente, para doentes abaixo desse limite. De qualquer forma, a quimio e radioterapia parecem ser menos prejudiciais para as gónadas das pré-púberes do que as pós-púberes.

Atualmente existem linhas de orientação, publicadas pela Sociedade de Fertilidade Britânica[73] e pela Sociedade Europeia de Reprodução e Embriologia Humana, para que haja uma preocupação acerca da preservação da fertilidade no acompanhamento de diversas doenças. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica(ASCO)[74] recomenda que, os oncologistas devem abordar esta questão com todas as doentes tratadas em idade reprodutiva, o mais precocemente possível.

As técnicas de preservação da fertilidade podem ser aplicadas antes ou durante o tratamento antineoplásico, e alternam entre métodos cirúrgicos, farmacológicos e criopreservação/procriação medicamente assistida(PMA). Estas técnicas podem ser aplicadas isoladamente, ou em combinação, sendo que, esta segunda opção poderá aumentar a probabilidade de gravidez[5; 75-76]. Muitas estratégias tem sido desenvolvidas para preservar a fertilidade nestas pacientes[7, 77-81].

Terapêutica Cirúrgica

➤ Cirurgia conservadora

A cirurgia oncológica conservadora define-se como aquela que preserva pelo menos o corpo uterino e um ovário ou parte dele[44]. São candidatas a este procedimento doentes com tumores com ou sem potencial maligno, bem diferenciados, de baixo grau e em estadios precoces[72]. Desta forma, é fundamental o rastreio e diagnóstico precoce das neoplasias ginecológicas[44]. Determinadas intervenções cirúrgicas, como conização ou traquelectomia, consideradas opções bem estabelecidas, podem, em casos selecionados, substituir a histerectomia total.

A conização é uma técnica comum no tratamento do carcinoma micro-invasor do colo uterino, no estadios IA1, sem envolvimento vascular linfático e, apresenta bons resultados oncológicos e de fertilidade, apesar de associada a um risco aumentado de parto pré-termo e baixo peso ao nascimento[44].

Estima-se que cerca de 48% das doentes com menos de 40 anos com carcinoma do colo no estadios I possam ser tratadas, conservadoramente, com traquelectomia radical[68]. Essa cirurgia foi proposta, pela primeira vez, por Novak, em 1948. Nos anos 1950, o ginecologista Aburel descreveu uma técnica de traquelectomia radical subfúndica, como abordagem do microcarcinoma e carcinoma in situ do colo do útero. Em 1977, Bughardt e Holter indicaram que a remoção do fundo uterino e anexos não era necessária na abordagem das neoplasias do colo do útero de tamanho inferior. Em 1994, Daniel Dargent descreveu pela primeira vez a traquelectomia vaginal com linfadenectomia via laparoscópica, que obteve resultados satisfatórios a nível oncológico e de fertilidade[82]. A técnica sofreu modificações por Shepherd et al.[83], em Londres. Esta técnica consiste na ressecção do colo uterino, ligamentos uterinos e paramétrio envolvente inferiormente ao istmo e do 1/3 superior da vagina, via vaginal ou abdominal, e posterior anastomose entre o corpo uterino e a vagina, com ou sem ciclorrafia[27-28, 44-45, 68, 81]. A cirurgia é acompanhada por linfadenectomia pélvica laparoscópica, que deverá ser realizada num primeiro tempo cirúrgico[44-45; 82]. Antes da cirurgia, impõe-se a reavaliação da neoplasia: grau histológico, profundidade de invasão, tamanho, localização exata e presença de invasão vascular e linfática[84-89]. Por exemplo, no carcinoma epidermoide do colo do útero ou carcinomas restritos ao colo, a probabilidade de atingimento do ovário é inferior a 0,5%. Nos casos de

adenocarcinoma, o risco é um pouco superior, cerca de 1,7%[90]. Logo, nos tumores localizados no colo, os ovários podem ser conservados.

Esta cirurgia está indicada nos carcinomas epidermóide, adenoescamoso ou adenocarcinoma menores que 2 cm, estadio IA1 com invasão vascular ou linfática, IA2 ou IB1, tumor limitado ao colo do útero confirmado por RM ou PET-TC pélvica pré-cirúrgica, ausência de evidência de metástases linfáticas pélvicas clinicamente, ausência de infertilidade documentada previamente; invasão estromal ≤ 10 mm, margem do istmo cervical de 5-10 mm e livre de neoplasia, e tipo histológico não agressivo[35, 82]. Se alguma destas condições não estiver presente, é mais seguro realizar histerectomia radical clássica. Existe controvérsia relativamente à idade ser critério de inclusão, dado que acima dos 40 anos há um risco independente de infertilidade[68]. As revisões mais recentes publicadas na literatura, envolvendo mais de 600 casos, indicam uma taxa de recorrência de $<5\%$ e de mortalidade de $<3\%$, resultado semelhante quando comparados com a histerectomia total em lesões de tamanho semelhante, com a vantagem de uma cirurgia menos agressiva, diminuição do tempo de internamento, menor hemorragia e retorno mais rápido da função vesical, para além da preservação da fertilidade[91-94]. As revisões de séries de traquelectomias radicais realizadas no Quebec, Toronto, Londres e Estados Unidos, num total de 320 pacientes, relataram recidivas de 4,8% e 184 gestações com 93 nados-vivos. Das recidivas, mais de 60% ocorreram em tumores cervicais > 2 cm[95]. Outros estudos demonstraram recidivas de 19% em tumores > 2 cm e, 25% em tumores > 2 cm com invasão linfovascular[87]. Aproximadamente 40% das recorrências após traquelectomia radical, ocorrem nas paredes laterais pélvicas ou no paramétrio, possivelmente devido a excisão parametrial insuficiente ou à presença de invasão linfovascular microscópica; e, 25% ocorre nos gânglios pélvicos, para-aórticos e/ou supraclaviculares[94].

Um estudo realizado por Boss e col. analisou os resultados obstétricos de doentes submetidas a traquelectomia radical: 70% das mulheres que tentaram, conseguiram engravidar; destas, 29% abortamentos e 21% partos pré-termo, associados a ruptura prematura de membranas; e os restantes 50%, partos de termo[96]. Comummente, a taxa de gravidez espontânea, nestes casos, varia entre os 70-79%[96-98]. A principal preocupação com o acompanhamento da gravidez após a traquelectomia é a elevada taxa de trabalho de parto pré-termo. No entanto, não existem guidelines de abordagem na grávida após este tipo de cirurgia. O rastreio de rotina das infeções do trato génito-urinário, antibióticos profiláticos, repouso e administração por rotina de corticoides para

a maturação pulmonar fetal tem sido sugeridas. A maioria dos autores concorda que um especialista em medicina materno-fetal deve estar envolvido no cuidado precoce destas doentes.

Na traquelectomia radical abdominal, o índice de gestação é inferior do que na traquelectomia radical vaginal[88, 99-108]. No entanto, a decisão sobre qual a via mais apropriada, deve basear-se nas variáveis individuais e no treino da equipa cirúrgica nas diferentes abordagens, já que, ambas podem resultar em complicações peri operatórias, como lesão vesical, vascular ou ruptura uterina, e, a longo prazo, estenose vaginal, dismenorreia, menorragias, corrimento vaginal excessivo, amenorreia e dispareunia[45, 68, 105-109]. Após o procedimento de traquelectomia radical, é necessária a realização de ciclorrafia, para reduzir o risco de abortamento ou parto pré-termo associado à incompetência cérvico-ístmica.

O mapeamento do gânglio sentinela na cirurgia do cancro do colo do útero pode reduzir o risco de passar despercebidas as micrometástases ganglionares, principalmente se em locais variantes de drenagem ganglionar[110-112]. A base desta técnica é identificar e avaliar o primeiro gânglio com maior probabilidade de ser metastizado de modo a evitar a linfadenectomia radical e suas complicações. Atualmente, existem duas abordagens diferentes em prática. A primeira utiliza o corante azul isosulfano que preenche os ductos linfáticos; a segunda, utiliza os radioisótopos para localizar o gânglio sentinela. A combinação destas duas técnicas fornece informação muito valiosa. O estudo com maior número de casos que aborda esta temática, descrito por Plante et al.[112], envolve 70 doentes com cancro do colo do útero precoce, tratado cirurgicamente. Em 42%, a cintigrafia ganglionar pré-cirúrgica e o corante azul intracervical foram utilizados. Em 58%, foi usado o corante azul intracervical, isoladamente. No total, a deteção do gânglio sentinela foi positiva em 87%, 79% com corante azul isoladamente e, 93% com as duas técnicas associadas. A taxa de deteção do gânglio sentinela foi de 56% entre doentes com gânglios linfáticos envolvidos macroscopicamente.

O protocolo do Grupo Oncológico Ginecológico (GOG) envolve o mapeamento linfático e biópsia do gânglio sentinela de forma a avaliar a metastização ganglionar em doentes com cancro do colo do útero invasivo, através do uso de laparoscopia ou laparotomia.

➤ **Transposição dos ovários**

A transposição ovárica e fixação dos ovários nas goteiras parietocólicas foram descritas, pela primeira vez, em 1958[108]. Esta técnica tem indicação numa fase prévia em mulheres com tumores pélvicos propostos para radioterapia, e pode ser aplicada em diferentes neoplasias: doença de Hodgkin nos gânglios pélvicos, carcinoma do colo uterino ou da vagina, carcinoma ano-rectal ou sarcomas de localização pélvica[8; 44; 76; 113-114]. Para além disso, permite a diminuição da exposição direta do ovário às radiações ionizantes, com redução da lesão em cerca de 90%, concomitantemente com a manutenção da função ovárica, em cerca de 88%[76]. A preservação da função ovárica depende do comprometimento vascular, da idade da doente e da dose recebida.

A cirurgia pode ser realizada por laparoscopia ou laparotomia[8; 113-115]. O local de transposição depende do campo de irradiação planeado, de acordo com o tipo de neoplasia[23, 44]. O limite do campo da radioterapia localiza-se ao nível das vértebras L5-S1[114]. A fixação deve ser feita com fio inabsorvível e, pelo menos, 3 cm acima do provável campo da radioterapia pélvica. Além da transposição e fixação adequadas, deve colocar-se o clip metálico juntamente com os ovários, para o radioterapeuta poder identificá-los, o que facilita o planeamento.

A manutenção dos ovários, além de evitar a menopausa precoce, possibilita a colheita de oócitos. Contudo, esta técnica também acarreta complicações: alteração do suprimento vascular ovárico, migração ovárica para a posição inicial, formação de cistos ováricos, enfarte das trompas, dor abdomino-pélvica crónica, entre outros[8, 44, 23]. Para além disso, existe o risco de metastização ou recorrência nos ovários transpostos, pelo que está indicada apenas em doentes jovens, com tumores de pequenas dimensões e sem envolvimento loco-regional[44].

➤ Transplante de Útero

Esta técnica tem sido realizada, experimentalmente, em alguns serviços[116], todavia os resultados são, ainda, inconclusivos. Talvez no futuro, esta conduta possa ser uma solução, nomeadamente em mulheres com infertilidade por fator uterino[117-118].

O seu benefício, indiscutível em mulheres hysterectomizadas no contexto de neoplasia ginecológica, aplica-se também na ausência congénita de útero, hipoplasia uterina, aderências intrauterinas, endometriose e hemorragia maciça pós-parto[118]. Existem relatos de transplantes uterinos com sucesso em várias espécies animais, inclusivamente gravidezes pós-transplante bem-sucedidas[117-118]. Relativamente aos agentes imunossupressores, desde 1954, ocorreram mais de 15000 nascimentos de mães transplantadas de outros órgãos, com evidências que apoiam a segurança de vários regimes imunossupressores[118]. O primeiro transplante uterino humano, em 2000, realizou-se entre uma dadora de 46 anos e uma recetora de 26 anos hysterectomizada por hemorragia pós- parto[117]. O útero respondeu aos estrogénios e progesterona com proliferação endometrial, no entanto, ao 99º dia pós-transplante, ocorreu trombose vascular aguda com necrose uterina e remoção do órgão, explicada pelo suporte estrutural uterino insuficiente, com aumento da tensão e torção. Para além desta complicação, existe, ainda, o risco de recidiva neoplásica.

Terapêutica Farmacológica

A quimioterapia, isolada ou em combinação com a radioterapia, é uma das opções no tratamento do colo do útero, como referido anteriormente.

Os agentes antioxidantes têm um efeito comprovado na prevenção do cancro do colo do útero[119-121]. Nomeadamente, a pentoxifilina ou o tocoferol (vitamina E) foram propostos como capazes de auxiliar o restabelecimento da função uterina após quimioterapia neoadjuvante[121-122].

A utilização de agentes inibidores da apoptose durante a quimio ou radioterapia poderá auxiliar na preservação da fertilidade. A apoptose ocorre naturalmente nas células germinativas, envolvendo várias vias de sinalização, que poderão ser ativadas pelos agentes quimioterápicos, conduzindo à falência ovárica prematura[123-124].

Criopreservação e PMA

A criopreservação permite a manutenção da viabilidade dos tecidos ou órgãos, através do armazenamento a baixas temperaturas e, o seu uso, está indicado antes da lesão dos órgãos reprodutores[53].

As técnicas a seguir descritas, estão indicadas em doentes com cancro do colo do útero que necessitam de ser submetidas a histerectomia total ou quimiorradioterapia adjuvante. Nestes casos, ao contrário da quimioterapia neoadjuvante, é posteriormente necessário uma "barriga de aluguer", o que acarreta várias implicações éticas, legais, psicológicas e sociais. A barriga de aluguer não é, atualmente, permitida no nosso país[122]. Outra indicação possível poderá ser em doentes submetidas a quimioterapia neoadjuvante, cujas indicações permanecem, ainda, em estudo.

A associação de várias técnicas tem sido alvo de investigação[125-126].

➤ Criopreservação de tecido ovárico

A criopreservação de tecido ovárico é uma técnica experimental e promissora, existente desde 1996, e pode ser aplicada em vários contextos neoplásicos e não-neoplásicos[53, 106, 127-128].

Tabela 2. Indicações em doenças neoplásicas e não-neoplásicas [129]	
Neoplásicas	Não-neoplásicas
<p>(a) Doenças Extrapélvicas</p> <p>Tumores Ósseos (Osteossarcoma e Sarcoma de Ewing)</p> <p>Tumores da Mama</p> <p>Melanoma</p> <p>Neuroblastoma</p> <p>Tumor do Cólon</p>	<p>(a) Ooforectomia Uni/bilateral</p> <p>Tumores Ovários Benignos</p> <p>Endometriose severa e recorrente</p> <p>Portadores de mutações BRCA1 ou BRCA2</p>
<p>(b) Doenças Pélvicas</p> <p>Neoplasias não ginecológicas</p> <p>Sarcoma Pélvico</p> <p>Rabdomiossarcoma</p> <p>Tumores Sacrais (Sagrado)</p> <p>Tumores Rectossigmoides</p> <p>Neoplasias ginecológicas</p> <p>Carcinoma cervical precoce</p> <p>Carcinoma vaginal precoce</p> <p>Carcinoma vulvar precoce</p> <p>Casos selecionados de carcinoma ovário (estadio IA)</p> <p>Tumores Ovários Borderline</p>	<p>(b) Risco de menopausa precoce</p> <p>Síndrome de Turner</p> <p>História Familiar</p> <p>Doenças Benignas que requerem quimioterapia: doenças autoimunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Artrite reumatóide, Doença de Behçet e Granulomatose de Wegener)</p>
<p>(c) Doenças Sistémicas</p> <p>Doença de Hodgkin</p> <p>Linfoma não Hodgkin</p> <p>Leucemia</p> <p>Meduloblastoma</p>	<p>(c) Transplante medula óssea</p> <p>Doença Benigna Hematológica: talassemia major, anemia aplásica, anemia falciforme</p> <p>Doenças autoimunes que não respondem à terapêutica imunossupressora</p>

Os folículos primordiais, em número fixo, encontram-se distribuídos de forma heterogênea na espessura do córtex ovário; desse modo, a densidade folicular do tecido ovário criopreservado tem um importante impacto no futuro sucesso. Um grupo de investigadores descreveu uma técnica que quantifica a densidade folicular in situ, sem comprometer a viabilidade e, o potencial desenvolvimento folicular[130]. Qualquer fase

do ciclo é apropriada para a colheita de tecido ovárico, pois não é necessário prévia estimulação hormonal, o que abrevia perdas de tempo no cumprimento da terapêutica oncológica planeada[4, 53-54, 131-136].

A técnica mais comum consiste na recolha de córtex ovárico (local onde se encontra o maior número de folículos primordiais), através de biópsia ou descorticação ovárica unilateral, por laparoscopia (preferencialmente) ou laparotomia, sendo este, posteriormente, cortado em bandas de tecido com 1 a 3mm de espessura e cerca de 1cm³ de volume total, de forma a obter boa penetração dos agentes crioprotectores[6]. A peça deve ser transportada em gelo para um centro especializado, e devidamente acondicionada num intervalo máximo de 4-5 horas após a exérese[132]. O tecido, depois de conservado, pode ser transplantado na doente, anos mais tarde.

A grande plasticidade natural do tecido ovárico permite a sua transplantação para diferentes locais, com restabelecimento da sua secreção e ovulação[4]. Após ultrapassar o período de maior risco de recorrência tumoral, procede-se à reimplantação do enxerto ovárico. Relativamente ao local de transplantação, o método mais promissor parece ser o autotransplante, ortotópico ou heterotópico[54, 131]. O tipo ortotópico consiste na transplantação do tecido para a fossa ovárica, ao nível do tecido peritoneal, ou no seu local anatómico, sobre a medula do ovário, o que implica a realização de laparotomia com anestesia geral, sendo que a laparoscopia, apesar de menos invasiva, é tecnicamente mais exigente[4, 131]. Desde que não existam contraindicações, a amostra deverá ser retirada do ovário direito, devido ao seu aporte vascular mais direto, e consequentemente maior probabilidade de vascularização do enxerto. A função dos tecidos recupera-se semanas após a reimplantação, contudo, a sua duração é limitada no tempo(3 a 5 anos, máximo). Nestes casos, o mecanismo de restabelecimento da função ovárica ainda não está esclarecido. A estimulação da diferenciação das células germinativas pode ser resultado dos sinais endócrinos e parácrinos enviados pelo tecido ovárico transplantado. Se as trompas permanecerem patentes, é teoricamente possível observar-se gravidez espontânea[4, 53].

O tipo heterotópico, consiste na transplantação a nível subcutâneo, no antebraço ou no abdómen, o que tem a vantagem de evitar uma laparotomia com anestesia geral, assim como, permitir uma melhor monitorização do desenvolvimento folicular, do risco de malignidade e um melhor acesso para recolha de ovócitos[4, 6, 54, 131]. Além disso, torna o procedimento fácil de repetir ou de reverter[4, 6]. No entanto, as alterações de temperatura e de pressão podem lesionar os ovócitos, alterando a sua qualidade[4, 131].

No ano 2000, Oktay e colaboradores publicaram o primeiro transplante ortotópico, com tecido ovárico criopreservado, com restabelecimento da função ovárica; ao qual se seguiram outros[53, 127]. Posteriormente, foi realizado pelo mesmo grupo, o primeiro transplante heterotópico[133]. Os melhores resultados foram obtidos com a transplantação ortotópica. Até à data foram reportadas, pelo menos, 11 gravidezes após transplante ortotópico, a nível mundial.

A grande vantagem deste método é aplicar-se em doentes pré-púberes, doentes sem companheiro do sexo masculino ou que rejeitam espermatozoides de dador[4, 54, 123, 132]. Dessa forma, esta técnica apresenta um maior potencial de fertilidade, com obtenção de centenas de folículos primordiais com ovócitos imaturos[4]. Outra vantagem, em relação aos outros métodos de criopreservação, é a possibilidade de recuperação da função ovárica, com níveis normais de estrogénio.

➤ **Criopreservação de ovócitos**

Um outro método, ainda em fase experimental, é a criopreservação de ovócitos, reservada para as mulheres pós-púberes e, com particular interesse, na mulher sem parceiro[4, 54].

Este procedimento implica uma estimulação ovárica prévia, para obter ovócitos maduros e, subsequente criopreservação dos ovócitos em metáfase II (sem fertilização). Muitas vezes, as pacientes podem não usufruir de tempo para completar o ciclo de estimulação, antes do início do tratamento oncológico[72].

Em comparação com a criopreservação de embriões, os ovócitos têm menor viabilidade após a descongelação, devido à formação de microcristais no interior das células, os quais podem lesar o fuso meiótico do ovócito, diminuindo a sua sobrevivência[4]. Por outro lado, os agentes crioprotectores aumentam a rigidez da zona pelúcida do ovócito, associando-se a baixas taxas de fertilização (2% por ovócito)[4]. Estudos demonstram que a taxa de sucesso de gravidez varia entre 8 e 33%[137-139].

O aparecimento da vitrificação e da microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide(ICSI) contribuiu para o sucesso desta técnica. Com a utilização da ICSI e, mais recentemente, da vitrificação, foram reportadas taxas de gravidez de 63,2% por transferência[4, 140-142]. A vitrificação é um método que utiliza altas concentrações de agentes crioprotectores e, taxas de congelação elevadas, prevenindo a formação de cristais de gelo[4]. Os avanços desta técnica, como o aumento das taxas de

congelamento e diminuição da concentração dos crioprotetores, estão associados a taxas superiores de sobrevivência dos ovócitos, de fertilização e desenvolvimento embrionário[4, 143]. Recentemente, Rienzi e col. não encontraram diferenças estatisticamente significativas na taxas de fertilização após ICSI ou no desenvolvimento e morfologia embrionários, quando comparados ovócitos frescos e ovócitos maduros vitrificados[143].

É possível proceder à criopreservação de ovócitos maduros, em metáfase II, e de ovócitos imaturos, no estado de vesícula germinativa, em prófase I. Os ovócitos maduros são muito sensíveis à criolesão, provavelmente pelo seu tamanho superior, quantidade elevada de água e lípidos e, pelo seu arranjo cromossômico, com risco de lesão do citoesqueleto e aumento da probabilidade de aneuploidias[4, 8]. Outra desvantagem da criopreservação de ovócitos maduros é a necessidade de estimulação ovárica prévia[4]. Desde a descrição do primeiro nascimento a partir de ovócitos criopreservados, em 1986, já ocorreram mais de 300 nascimentos, a maioria com a utilização de ovócitos maduros[4].

Os ovócitos imaturos associam-se a uma maior resistência à criolesão e taxas de sobrevivência pós-descongelamento superiores mas, até à data, foram descritas poucas gravidezes[4]. A colheita de ovócitos imaturos pode ser realizada através da punção dos folículos antrais, durante um ciclo menstrual espontâneo, antes da dominância folicular, quando o maior folículo atinge 10-11 mm (ciclos regulares) ou com endométrio superior a 6 mm (ciclos anovulatórios); ou a partir de tecido ovárico removido para criopreservação, obtidos a partir de folículos primordiais. O seu estado metabólico relativamente inativo, a ausência de fuso meiótico, de zona pelúcida e de grânulos corticais contribuem para a resistência à criolesão[4, 8, 54, 144]. No entanto, o isolamento de folículos primordiais é tecnicamente difícil e, estes degeneram facilmente em cultura, nas primeiras 24 horas[4, 144]. Estes ovócitos necessitam de sofrer maturação in vitro(MIV) antes de serem fertilizados, podendo esta ocorrer antes ou após a criopreservação[144]. A MIV não implica a administração de hormonas exógenas e foi desenvolvida para diminuir as complicações de síndrome de hiperestimulação ovárica. No entanto, as taxas de fertilização são ainda subótimas, a qualidade embrionária é inferior e há maior incidência de abortos[145-148]. A introdução de substâncias no meio onde é feita a maturação do ovócito, poderá exercer um efeito positivo, originando embriões de melhor qualidade, como, por exemplo, a molécula de sinalização endógena FF-MAS, presente na via da biossíntese do colesterol[149]. Os avanços futuros da

técnica de criopreservação poderão torná-la uma alternativa viável.

➤ **Criopreservação de embriões**

Este é o procedimento com maior evidência científica para preservação da fertilidade, sendo uma técnica estabelecida na procriação medicamente assistida convencional. Apesar de bem estabelecida, não é sempre uma opção aplicável, por exemplo, em mulheres que necessitam de tratamento imediato ou que não têm um parceiro para a doação de esperma. No entanto, em determinados casos, a relação tempo-segurança é controversa.

O sucesso desta técnica depende da idade da mulher, da reserva ovárica e da resposta ao tratamento (número de ovócitos obtidos e fecundados).

Os embriões humanos são muito resistentes à criolesão, com taxas de sobrevida pós-descongelação entre 35 e 90 %, taxas de implantação entre 8 e 30% e taxas de gravidez cumulativas superiores a 60%[4, 8, 90]. Para além disso, apresentam melhores resultados quanto a futuras gestações, do que a criopreservação de oócitos[4, 30, 70-71, 132]. Em Portugal a taxa de implantação dos embriões é de 22,5% e de 14,9% partos por transferência[150].

A prática da criopreservação de embriões, no contexto da preservação da fertilidade, levanta determinadas questões. Esta técnica aplica-se apenas a doentes pós-púberes e, implica existência de um companheiro do sexo masculino[4, 54, 132]. Por outro lado, é necessário estimulação ovárica durante duas a três semanas, para recolha de ovócitos para FIV, o que atrasa o início do tratamento oncológico[4, 127, 131]. No entanto, vários autores sugerem que o atraso do início da quimioterapia em até 12 semanas após a cirurgia, não prejudica a sobrevida das doentes.

➤ **Outros**

Os ovócitos da dadora podem ser usados na elaboração de ovócitos artificiais mas, esta técnica, para além de controversa, possui um custo elevado[54]. Esta opção encontra-se, ainda, numa fase experimental muito precoce e, consiste na transferência do núcleo de células somáticas da doente para ovócitos enucleados da dadora, com a haploidização a ocorrer naturalmente[151].

Tratamento Oncológico e Gravidez

Em geral, as mulheres são aconselhadas a esperar 6 a 12 meses após conização ou traquelectomia radical, antes de tentar engravidar, de forma a permitir a cicatrização completa do tecido. Após este período, a mulher poderá engravidar e deverá mesmo ser motivada a isso, pois o útero foi mantido apenas para fertilidade e, quanto mais tempo passar, maior o risco de recidiva. Independentemente do tipo de tratamento oncológico e do método de preservação da fertilidade escolhido, todas as gravidezes são de risco e acompanhadas por profissionais especializados[113].

A concepção em si pode ser mais difícil por alterações do muco cervical, estenose do orifício cervical ou istmo, ou aderências cirúrgicas; todavia, podem ser ultrapassadas com um tratamento de infertilidade, como a inseminação intrauterina (IUI), após permeabilização do orifício cervical ou istmo. Com a IUI, um cateter pequeno é usado para injetar diretamente esperma preparado no útero. Os avanços na tecnologia de reprodução assistida tornam possível a gravidez, após este tipo de tratamento.

As doentes devem ser sempre informadas dos riscos obstétricos de uma futura gravidez, nomeadamente subfertilidade, aborto, parto pré-termo e complicações neonatais inerentes à prematuridade. Aquando da gravidez, há um risco elevado de aborto no segundo trimestre e rotura prematura de membranas pré-termo, com inerente prematuridade, provavelmente por ausência de suporte cervical e do rolhão mucoso, com consequente incompetência cervical e infeções ascendentes. Por estas razões, as mulheres submetidas a tratamento cirúrgico conservador, devem ser seguidas regularmente durante a gravidez, com a adoção de medidas preventivas de parto pré-termo, como a realização de cerclage, aplicação de progesterona local e monitorização ecográfica do colo uterino (nos casos de conização).

Entre os tumores ginecológicos, o cancro de colo de útero é dos mais comuns em mulheres grávidas e, atinge frequentemente jovens, ainda em idade fértil. As grávidas com cancro do colo uterino podem tratar-se, sem interromper a gestação.

As sessões de quimioterapia realizadas no pré-natal não são prejudiciais, no entanto, obedecem a regras próprias quanto ao início e ao fim do tratamento. A primeira sessão só pode ser feita a partir da 15ª semana, período de organogénese do feto. Após essa fase, há menor probabilidade de ocorrer algum efeito colateral. No interior do útero, o bebé é protegido tanto pela placenta como por órgãos maternos, como fígado e rins, que

ajudam a depurar os fármacos. Por outro lado, a última sessão de quimioterapia deve acontecer entre quatro a seis semanas antes do parto para que o bebé seja desintoxicado de qualquer resíduo quimioterápico. Por outro lado, a radioterapia tem contraindicação absoluta, porque pode causar aborto e defeito na organogénese.

Após o tratamento, a mulher realiza a “menopausa química” e fica, no mínimo, dois anos sem ovular. Com o reinício da ovulação e, dependendo do tipo de cancro e do tratamento utilizado, ela pode ou não engravidar.

Questões éticas relacionadas com a preservação de fertilidade

A preservação da fertilidade é um ramo recente, desenvolvido no âmbito da medicina reprodutiva, para preservar o potencial de parentalidade genética nos adultos em idade fértil submetidos ao tratamento oncológico. A perda de capacidade reprodutiva nestes doentes pode ser devastadora[152].

Aquando da informação sobre as terapêuticas disponíveis, as pacientes têm o direito de ser informadas acerca das técnicas de preservação de fertilidade disponíveis e custos associados, assim como os seus riscos[153-154]. A abordagem multidisciplinar deve incluir especialistas com formação específica para discutir com a doente o plano de tratamento, prognóstico e potenciais riscos.

A decisão é influenciada por um vasto número de circunstâncias médico-sociais. Praticamente todas as opções disponíveis estão relacionadas com problemas éticos. O carácter experimental da maior parte destes procedimentos está relacionado com muitas incertezas acerca dos riscos a eles associados[155-159]. Como procedimentos experimentais, devem ser oferecidos apenas quando reunidas as condições apropriadas, num contexto de conduta de investigação. Isto inclui a obtenção da aprovação institucional e o uso de um consentimento informado que explicita de forma clara todos os riscos e potenciais benefícios do procedimento, de forma a que as doentes possam compreender[152]. É aconselhado apoio e acompanhamento, por pessoas externas aos programas de investigação, às famílias que considerem participar nestes programas[9; 160-162].

Apesar de na teoria não haver objeções a estas técnicas, na prática existem algumas como, por exemplo: o carácter experimental da maioria das opções disponíveis implica a não existência de follow-up prolongado para avaliar possíveis complicações. Por outro lado, existem preocupações acerca da saúde e bem-estar da descendência, resultado de uma esperança de vida mais curta dos pais. Este ponto, apesar do efeito de uma perda parental precoce ser um evento de stress, é controverso já que muitas crianças experimentam eventos de stress por outros motivos. Outro fator a ter em conta, inclui as preocupações acerca do bem-estar das crianças nascidas a partir de gâmetas congelados após quimioterapia. Por último, existe ainda o risco de recidiva de cancro, após transplantação de tecido criopreservado.

A produção bem-sucedida de células germinativas de novo, no futuro, pode ter

aplicação na preservação da fertilidade, permitindo uma solução para os casos de esterilidade, através da formação de gâmetas artificiais, a partir da desdiferenciação das células somáticas.

Impacto no futuro

Atualmente ainda não se sabe qual o impacto de contornar o processo de seleção natural da reprodução normal, nem os efeitos de procriação medicamente assistida na complexa cascata das interações moleculares do desenvolvimento embrionário. Estudos recentes não identificaram risco aumentado nos descendentes de técnicas de PMA, após os recentes avanços na preservação de fertilidade, como a criopreservação de ovócitos[9, 153, 160]. Contudo, o número de pacientes envolvidos nestes estudos é baixo, o que limita o poder de detecção de riscos adversos; e o follow-up é curto, desconhecendo-se os riscos a longo prazo.

Conclusões

É de fundamental importância a consciencialização dos profissionais de saúde para a temática da preservação da fertilidade em doentes oncológicas.

No que diz respeito especificamente às doentes com cancro do colo do útero, este é um tema ainda pouco discutido, apesar da sua prevalência: 40% dos carcinomas do colo uterino são diagnosticados em mulheres com idade inferior a 45 anos. Devido à escassa informação sobre este tema, o médico deve estar permanentemente atualizado quanto às técnicas disponíveis para a preservação da fertilidade em geral, o que possibilita uma discussão mais informada com a doente e respetivos familiares, de modo a transmitir a informação de forma clara, efetiva e explícita, conduzindo a uma decisão ponderada e consciente.

Nos últimos anos, houve um grande avanço nesta área, o que criou uma nova janela de oportunidade, que se revela cada vez mais importante tendo em conta o adiamento da maternidade para idades mais tardias.

Resumidamente, podemos agrupar as doentes de cancro do útero em três grandes grupos: o primeiro, engloba os estadios mais precoces, em que é possível realizar cirurgia conservadora, permitindo a preservação da fertilidade; o segundo, um grupo de doentes que inclui os estádios IA2, IB1 e IB2 com dimensão > 2cm, potenciais candidatas a cirurgia conservadora após quimioterapia neoadjuvante - ainda não recomendado em Portugal; e, por último, os estadios mais avançados, nos quais a doente é submetida a radioquimioterapia ou cirurgia radical, o que torna pouco viável a preservação de fertilidade, a não ser que sejam utilizadas técnicas de criopreservação e procriação medicamente assistida associadas a uma barriga de aluguer, o que não é permitido no nosso país.

A conservação dos ovários nos estadios iniciais: a conização nos estadios IA1 e a traquelectomia radical nos estádios IA2 e IB1(até 2 cm), tem segurança oncológica comprovada e o índice de fertilidade é aceitável. No entanto, a maior parte das técnicas de preservação de fertilidade é experimental e alguns dos efeitos a longo prazo são desconhecidos. Apesar de se desconhecer os seus efeitos a longo prazo, as novas técnicas trazem uma esperança na melhoria da qualidade de vida das sobreviventes de cancro do colo do útero.

Particularmente, no nosso país, há ainda muito caminho a percorrer nesta área,

nomeadamente na disponibilidade das opções atualmente conhecidas, que são, na sua maioria, experimentais. Este deve ser um tema mais enfatizado e debatido na esfera médica, política e social, tendo sempre presente, com maior enfoque, as características da doente que nos é apresentada.

As doentes devem ser esclarecidas acerca dos eventuais riscos e da necessidade de acompanhamento oncológico rigoroso, no entanto, apenas em última estância, deve ser negado à mulher o direito à dádiva de vida.

Agradecimentos:

À *Dr^a Márcia Barreiro* pela dedicação, apoio e capacidade de motivar e ensinar,
ao *Tiago* por me ter apoiado ao longo deste percurso com muita paciência e carinho,
aos *meus pais e irmãos* pela confiança nas minhas capacidades,
aos *amigos* pela ajuda preciosa e amizade nos momentos mais difíceis.

Referências Bibliográficas:

- [1] Registo Oncológico (2009). Porto.
- [2] Globocan (2008). Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC.
- [3] Forman EJ, Anders CK, Behera MA (2009). A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Fertil Steril*.
- [4] Chang HJ, Suh CS (2008). Fertility preservation for women with malignancies: current developments of cryopreservation. *J Gynecol Oncol.*; 19(2): 99-107.
- [5] Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JYJ, Levin D, Tan SL (2009). Fertility Preservation for Young Women with Rectal Cancer - A Combined Approach from One Referral Center. *J Gastrointest Surg.*; 13; 1111-1115.
- [6] Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, Rucinski J (2003). A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *Fertil Steril.*; 80(1); 193-198.
- [7] Jensen JMDCC (2011). Fertility Preservation. *Mayo Clinic Proc.*; 86(1): p. 45-49.
- [8] Maltaris T, Beckman MW, Dittrich R (2009). Fertility Preservation for Young Female Cancer Patients; 23; 123-130.
- [9] Pasquale P CA (2010). Ethical issues surrounding fertility preservation in cancer patients. *Clin Obst and Gynec.*; 53(4): p. 717-726.
- [10] Registo Oncológico Nacional (2006).
- [11] Ferlay J, Shin HR, Forman D, et al (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer*; 127 (12): 2893-917.
- [12] Tavassoli FA, Devilee P, eds (2003). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press.
- [13] Sharp Merck, Dohme (2008). Manual Merck de Informação Médica. Edição Ampliada e Atualizada. Editorial Oceano. ISBN 978 972 8528 94 2: 1671-1672.
- [14] WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report Update. Disponível em: <http://apps.who.int/hpvcentre/statistics/dynamic/ico/methodologies.pdf>
- [15] Adams J, Sasieni P (2001). Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet*; 357: 1490–1493.
- [16] Sociedade Portuguesa de Papillomavirus (2008). Disponível em: <http://www.sppv.org/>

- [17] Levi JE, et al (2002). High prevalence of human papillomavirus (HPV) infection and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus infected women in Brazil. *J Clin Microbiol.*; 40(9): 3341–3345.
- [18] Garland SM (2009). Can cervical cancer be eradicated by prophylactic HPV vaccination? Challenges to vaccine implementation. *Indian J Med Res*; 130: 311-321.
- [19] Darling JC, Hopkins TG, Wood NJ, West RM (2009). UK health professionals' attitudes and knowledge regarding Human Papillomavirus (HPV) vaccination: a West Yorkshire Study. *J Paediatr Child Health.*; 45(11): 652-5.
- [20] Carter J (2013). A contemporary review of uterine cancer management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*
- [21] Shravya Govindappagari, MD, Maria B. Schiavone, MD and Jason D. Wright, MD (2011), Cervical Neoplasia. *Clinical Obstetrics And Gynecology*; 54 (4): 528–536.
- [22] Sociedade Portuguesa de Oncologia (2013). Consensos Nacionais. *Cancro Ginecológico.*
- [23] Pecorelli S (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*; 105: 103-104.
- [24] Ali Ayhan, Nicholas Reed, Murat Gultekin and Polat Dursun (2012). *Textbook of Gynaecological Oncology*, 2th edition, Gunes Publishing, ESGO.
- [25] Di Saia, et al (2012). *Clinical Gynecologic Oncology* 8th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia.
- [26] Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M (2004). Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol*; 93: 469-473.
- [27] Bernardini M, Barrett J, Seaward G, et al (2003). Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol*; 189: 1378-1382.
- [28] Plante M, Renaud Mc, Hoskins IA (2005). Vaginal radical Trachelectomy: a valuable fertility-perserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol*; 98: 3-10.
- [29] Shepherd, John H (2009). Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl*; 91: 181-187.
- [30] Jonathan S. Berek and Neville F. Hacker (2009). *Practical Gynecologic Oncology*. 5Th edition, Leppincot Williams & Wilkins.
- [31] Barakat R, et al (2009). *Gynecologic Oncology*. Lippinkot Williams & Wilkin 5th

edition, Philadelphia.

[32] Karla B, et al (2012). Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas. McGrawhill.

[33] Gershenson DM (2005). Fertility sparing surgery for malignancies in women. J Natl Cancer Inst Monogr.; 34: 43-7.

[34] Farthing A (2006). Conserving fertility in the management of gynecological cancers. BJOG; 113(2): 129-34.

[35] Stehman FB, Rose PG, Greer BJ, Roy M, Plante M, Penalver M, et al (2003). Innovations in the treatment of invasive cervical cancer. Cancer.; 98(Suppl 9): 2052-63.

[36] Cannistra SA, Niloff JM (1966). Cancer of the uterine cervix. N Engl J Med; 334(16): 436-42.

[37] Chernofsky Mr, Felix JC, Muderspach LI, et al (2006). Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. Gynecol Oncol; 100: 288-293.

[38] Rose PG, Bundy BN, Stehman FB, et al (1999). Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med; 340: 1144-1153.

[39] Eifel, PJ (2006). Chemoradiotherapy in the Treatment of Cervical Cancer. Semin Radiat Oncol; 16: 177-185.

[40] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al (2006). A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 65: 169-176.

[41] Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al (2000). Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol; 18: 1606-1613.

[42] Seddis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al (1999). A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol; 73: 177- 183.

[43] Monk Bj, Wang J, Samuel IM (2005). Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy

Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol*; 96: 721-728.

[44] Leblanc E, Narducci F, Ferron G, Querleu D (2009). Indications and teaching of fertility preservation in the surgical management of gynecologic malignancies: European perspective. *Gynecol Oncol*.; 114; 32-36.

[45] Shepherd JH, Milliken DA (2008). Conservative Surgery for Carcinoma of the Cervix. *Clin Oncol*.; 20; 395-400.

[46] Ali Hassan Hamed, MSc, Marguerite K. Shepard, MD, Dean D. T. Maglinte, MD, Sandra Ding, BBA, Giuseppe Del Priore, MD, MPH (2012). Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Simultaneous Robotic Radical Trachelectomy and Reversal of Tubal Sterilization in Stage IB2 Cervical Cancer. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*.; 16: 650 – 653.

[47] Rose PG, Bundy BN, Stehman FB, et al (1999). Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*; 340: 1144-1153.

[48] Karla B, et al (2012). *Gynecologic Oncology Clinical practice and Surgical Atlas*. McGrawhill.

[49] Kobayashi Y, Akiama F, Hasimi K (2006). A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization. *Gynecol Oncol*.; 100(1): 213-5.

[50] Landoni F, Parma G, Peiretti M, Zanagnolo V, Sideri M, Colombo N, et al (2007). Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol*.; 107(1 Suppl 1): S125-6.

[51] Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, Leblanc L, Roy M (2006). Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol*.; 101(2): 367-70.

[52] Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C (2008). Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol*.; 111(3): 438-43.

[53] Donnez J, Dolmans MM (2009). Cryopreservation of ovarian tissue: an overview. *Minerva Med*.; 100(5); 401-413.

[54] Georgescu ES, Goldberg JM, du Plessis SS, Agarwal A (2008). Present and Future Fertility Preservation Strategies for Female Cancer Patients. *Obstet Gynecol Surv*.; 63(11); 725- 732.

[55] Strauss J, Williams C (2004). The ovarian life cycle. In: Strauss J, Barbieri R, eds. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical*

management. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.

[56] Schmidt KT Leaca (2009). Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease. *J Obstetrics and Gynaecology*; p. 163: 174.

[57] Heffner LJ (2004). Advanced maternal age - How old is too old? *N Engl J Med*; 351: 1927-1929.

[58] Knopman J, PE (2010). Surviving childhood and reproductive-age malignancy: effects on fertility and future parenthood. *Lancet Oncology*; p. 11: 490-498.

[59] Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, et al (2006). Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*; 12:519-535

[60] Jadoul P DMDJ (2010). Fertility Preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Human Repro*; 16(6): p. 617-630.

[61] Meirow D (2000). Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol*; p. 169:123-131.

[62] Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al (1992). Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol*; 166: 788-93.

[63] Socié G, Salooja N, Cohen A, et al (2003). Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*; 101: 3373-85.

[64] Sudour HMea (2010). Fertility and Pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *J Radiation Oncology Elsevier*; p. 867-8-73.

[65] Jennifer Y. Wo, M.D. and Akila N. Viswanathan, M.D., M.P.H (2009). The Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes of Female Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 73(5): 1304-1312.

[66] Lushbaugh CC, Casarett GW (1976). The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer*; 37(2 Suppl): 1111-25.

[67] Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, Haie-Meder C, Gerbaulet A, Pautier P, et al (1998). Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod*; 13(3): 660-3.

[68] Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, Frumovitz M (2008). Fertility preservation with early cervical cancer: Radical trachelectomy. *Gynecol Oncol*; 110: 25-28.

[69] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW (2005). Predicting age of ovarian

failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 62: 738-44.

[70] Marhohn E, Cohen I (2007). Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv.*; 62(1): 58-72.

[71] Noyes N, Knopman JM, Long K, Coletta JM, Abu-Rasrum NR (2011). Fertility consideration in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*; 120(3): 326-33.

[72] Rodriguez-Wallberg K (2010). Fertility Preservation Medicine: Options for Young Adults and Children with Cancer. *Journal Pediatric Hematology- Oncology*; 32(5): 390.

[73] Society MwgcbBF (2003). A strategy for fertility services for survivors of childhood cancer. In *Fertility Services and Cancer Survivors*.

[74] Lee S Slpappwea (2006). American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in People Treated for Cancer. *Clinical Oncology.*; 24(16): p. 2917-2931.

[75] Blumenfeld Z (2008). GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*; 15; 523-528.

[76] Bisharah M, Tulandi T (2003). Laparoscopic preservation of ovarian function: An underused procedure. *Am J Obstet Gynecol.*; 186(2); 367-370.

[77] Janet F. McLaren, MD; G Wright Bates, MD (2012). Fertility preservation in women of reproductive age with cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 455 -462.

[78] Jacqueline S. Jeruss, M.D., Ph.D. and Teresa K. Woodruff, Ph.D (2009). Preservation of Fertility in Patients with Cancer. *N Engl J Med*; 360(9): 902–911.

[79] Yunhai Chuai, Xiaobin Xu (2012). Preservation of Fertility in Females Treated for Cancer. *International Journal of Biological Sciences*.

[80] Plante M, Roy M (2006). Fertility-preserving options for cervical cancer. *Pubmed.*; 20(5): 479-88.

[81] Rasool N, Rose PG (2010). Fertility-preserving surgical procedures for patients with gynecologic malignancies. *Clin Obstet Gynecol.*; 53(4): 804-14.

[82] Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P (2000). Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer.*; 88(8): 1877-82.

[83] Shepherd JH, Crawford RAF, Oram DH (1998). Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer. *Br J Obstet Gynaecol*; 105:

912-16.

[84] Rendón GJ, Ramirez PT, Frumovitz M, Schmeler KM, Pareja R (2012). Laparoscopic radical trachelectomy. *JSLS.*; 16(3): 503-7.

[85] Gabriel J. Rendon, MD, Pedro T. Ramirez, MD, Michael Frumovitz, MD, Kathleen M. Schmeler, MD, Rene Pareja, MD (2012). Laparoscopic Radical Trachelectomy. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*; 16: 503–507.

[86] Jennifer E. Cho, MD, Connie Liu, MD, Gabrielle Gossner, MD, and Farr R. Nezhat, MD, Facog, FACS (2009). Laparoscopy and Gynecologic Oncology. *Clinical Obstetrics And Gynecology*; 52(3): 313–326.

[87] Dargent D, Franzosi F, Ansquer Y, Martín X, Mathevet P, Adeline P (2002). Extended trachelectomy relapse: plea for patient involvement in the medical decision. *Bull Cancer.*; 89(12): 1027-30.

[88] Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, et al (1999). Is radical trachelectomy a safe alternative to a radical hysterectomy for patients IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer*; 86(11): 2273-9.

[89] Shepherd JH, Mould T, Oram DH (2001). Radical trachelectomy in early stage of carcinoma of the cervix; outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG*; 108(8): 882-5.

[90] Pecorelli S, Angioli R, Pasinetti B, Tisi G, Odicino F (2006). Systemic therapy for gynecological neoplasms: ovary, cervix and endometrium. *Update Cancer Therap.*; 1(4): 515-38.

[91] Hertel H, Kohler C, Grund D, et al (2006). Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: postoperative multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* ; 103: 506-11.

[92] Diaz JP, Sonoda Y, Leita MM, et al (2008). Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*; 111: 255-60.

[93] Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, et al (2007). Oncological safety of laparoscopic- assisted vaginal radical trachelectomy (LAVRT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol*; 106: 132-41.

[94] Hauspy J, Beiner M, Harley I, et al (2007). Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*; 105: 285-90.

[95] Liou WS, Yap OW, Chan JK, Westphal LM (2005). Innovations in fertility

- preservation for patients with gynecologic cancer. *Fertil Steril*; 84(6): 1561-73.
- [96] Boss EA, van Gold RJT, Beerendonk CCM, Massuger LFAG (2005). Pregnancy after radical trachelectomy: A real option? *Gynecol Oncol.*; 99: 152-156.
- [97] Sonoda Y, Chi DS, Carter J, et al (2008). Initial experience with Dargent's operation: the radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol*; 108: 214-19.
- [98] Milliken D, Shepherd J (2008). Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix. *Curr Opin Oncol*; 20: 575-80.
- [99] Karimi Zarchi M, Mousavi AS, Dehghani A (2011). Conservative surgery in cervical cancer: report of two radical abdominal trachelectomies and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.*; 32(6): 710-2.
- [100] Rainer Kimmig, Antonella Iannaccone, Paul Buderath, Bahriye Aktas, Pauline Wimberger, and Martin Heubner (2013). Definition of Compartment Based Radical Surgery in Uterine Cancer—Part I: Therapeutic Pelvic and Periaortic Lymphadenectomy by Michael Höckel Translated to Robotic Surgery. *ISRN Obstetrics and Gynecology*; Volume 2013, Article ID 297921, 17 pages.
- [101] Ungár L, Pálfalvi L, Hogg R, Siklós P, Boyle DC, Del Priore G, et al (2005). Abdominal radical trachelectomy: a fertility- preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG*; 112(3): 366-9.
- [102] Nishio H, Fujii T, Kameyqana K, Susumu N, Nakamura M, Iwata T, et al (2009). Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol.*; 115(1): 51-5.
- [103] Plante M (2013). Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*; 23(6): 982-9.
- [104] Berkowitz E, Ben-David Y (2008). Radical trachelectomy as a fertility-preserving option--operative methods, outcomes and fertility rates. *Harefuah.*; 147(4): 320-3, 374.
- [105] Okugawa K, Kobayashi H (2013). Radical trachelectomy with invasiveness uterine cervical cancer in young women. *Gan To Kagaku Ryoho*; 40(2): 174-7.
- [106] Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzón O, Ramirez PT (2013). Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - A systematic literature review. *Gynecol Oncol.*: S0090-8258(13)00843-3.
- [107] Javier Mejia-Gomez MD, Tomer Feigenber MD, Sagit Arbel-Alon MD, Liron Kogan MD and Abraham Benshushan MD (2012). Radical Trachelectomy: A Fertility-Sparing Option for Early Invasive Cervical Cancer. *IMAJ*; 14, 324-328.

- [108] McCall MI, Keaty EC, Thompson JD (1956). Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *Am J Obstet Gynecol.*; 75; 590-600.
- [109] Alexander-Sefre F, Chee N, Spencer C, et al (2006). Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*; 101: 450-4.
- [110] Plante M, Renaud MC, Harel F, Roy M (2004). Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*; 94: 614-23.
- [111] Beiner ME, Covens A (2007). Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* ; 4: 353-61.
- [112] Plante M, Renaud MC, Tetu B, et al (2003). Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.*; 91: 494–503.
- [113] Wo JY, Viswanathan AN (2009). Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.*; 73(5); 1304 - 1312.
- [114] Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R (1993). Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol.*; 49(2): 206-14.
- [115] Yap JK DM (2007). Fertility preservation in female cancer survivors. *J Obst and Gynaecol*; 27(390-400).
- [116] Brannstron M, Wranning CA, Altchek A (2010). Experimental uterus transplantation. *Hum Reprod Update.*; 16(3): 329-45.
- [117] Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A (2002). Transplantation of the human uterus. *Intl J Gynaecol Obstet.*; 76; 245-251.
- [118] Nair A, Stega J, Smith JR, del Priore G (2008). Uterus Transplant - Evidence and Ethics. *Ann NY Acad Sci.*; 1127; 83-91.
- [119] Tomita, L. Y (2007). Consumo alimentar e concentrações séricas de micronutrientes: associação com lesões neoplásicas cervicais. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- [120] WCRF (2007). Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective. Washington DC: AICR.
- [121] Sampaio, L. C.; Almeida, C. F (2009). Vitaminas antioxidantes na prevenção do câncer do colo uterino. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.55, n. 3, p. 289-296.
- [122] Revelli A, Rovei V, Racca C, Gianetti A, Massobrio M. (2007). Impact of Oncostatic Treatments for Childhood Malignancies (Radiotherapy and Chemotherapy)

in Uterine Competence to Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.*; 62(12): 803-811.

[123] Morita Y, Perez G, Paris F, Miranda SR, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Xie Z, Reed JC, Schuchman EH, Kolesnick RN, Tilly JL (2000). Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med.*; 6(10): 1109-1114.

[124] Paris F, Perez GL, Fuck Z, Haimovitz-Friedman A, Nguyen H, Bose M, Ilagan A, Hunt PA, Morgan WF, Tilly JL, Kolesnick R (2002). Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. *Nat Med.*; 8(9): 901-902.

[125] Blumenfeld Z (2007). How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes, or ovaries. *Oncologist*; 12(9): 1044-1054.

[126] Nagy ZP, Chang CC (2005). Current advances in artificial gametes. *Reprod Biomed Online.*; 11; 332-339.

[127] Oktay K, Oktem O (2008). Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril.*

[128] Hovatta O SRKTea (1996). Cryopreservation of ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Human reprod.*; 45: p.1547-1553.

[129] Jacques Donnez, MD, PhD, and Marie-Madeleine Dolmans, MD, PhD (2010). Cryopreservation and Transplantation of Ovarian Tissue. *Clinical Obstetrics And Gynecology*; 53(4): 787–796.

[130] Sonmezer M, Oktay K (2004). Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*; 10: 251–266.

[131] Chambers EL, Gosden RG, Yap C, Picton HM (2010). In situ identification of follicles in ovarian cortex as a tool for quantifying follicle density, viability and developmental potential in strategies to preserve female fertility. *Hum Reprod*; 25(10): 2559-2568.

[132] Donnez J (2009). Advances in fertility preservation for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer.*; 45; 418.

[133] Fong SL, Laven JSE, Hakvoort-Cammel FG AJ, Schipper I, Visser JA, Themmen APN, de Jong FH, van den Huelvel-Eibrink MM (2009). Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.*; 24(4);

982-990.

[134] Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM (2008). Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil Steril*.

[135] Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, Slyusarevsky E, Amariglio N, Schiff E, Rechavi G, Nagler A, Yehuda DB (2008). Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod.*; 23(5); 1007-1017.

[136] Oktay K, Newton H, Mullan J et al (1998). Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod.*; 13(5); 1133-1138.

[137] Von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM et al (2009). Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*; 92(4): 1360-1365.

[138] Yang D et al (2007). Live births after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvest before cancer treatments. *Fertil Steril.*; (PubMed 174118837): p. 1469.

[139] Borini A et al (2006). Clinical Outcome of oocyte cryopreservation after slow cooling with a protocol utilizing a high sucrose concentration. *Hum Reprod.*; 21(1): 512-517.

[140] Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohí J, Pellicer A (2008). Vitricification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol*; 10: 268-273.

[141] Grifo JA, Noyes N (2010). Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril*; 93(2): 391-396.

[142] Wennerholm UB, Derstro SO, Anttila M, Bergh C, Aittoma K, Hazekamp K, Nygren KG et al (2009). Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod*; 24(9): 2158-2172.

[143] Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F (2010). Embryo development of fresh "versus" vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod.*; 25; 66-73.

[144] Xu M, Banc A, Woodruff TK, Shea LD (2009). Secondary Follicle Growth and Oocyte Maturation by Culture in Alginate Hydrogel Following Cryopreservation of the

- Ovary or Individual Follicles. *Biotechnology and Bioengineering.*; 103(2): 378-386.
- [145] Suikkari AM (2008). In-vitro maturation: its role in fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 20: 242-248.
- [146] Cao YX, Chian RC (2009). Fertility Preservation with Immature and in Vitro Matured Oocytes. *Semin Reprod Med*; 27(6): 456-464.
- [147] Huang JY, Chian RC, Gilbert L, Fleischer D, Holzer H, Demirtas E et al (2010). Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg*; 200(1): 177-183.
- [148] Chian RC, Gilbert L, Huang JY, Demirtas E, Holzer H, Benjamin A et al (2009). Live birth after vitrification of in vitro matured human oocytes. *Fertil Steril*; 91: 372–376.
- [149] Grondahl C (2008). Oocyte maturation. Basic and clinical aspects of in vitro maturation (IVM) with special emphasis of the role of FF-MAS. *Dan Med Bull*; 55(1):1-16.
- [150] Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V et al (2010). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*; 25(8): 1851-21.
- [151] Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M (2001). Pregnancy and Radiation. *Cancer Treat Rev.*; 27; 1-7.
- [152] Pasquale P BSCA (2005). Ovarian Tissue Preservation and Future Fertility: Emerging Technologies and Ethical Considerations. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.*; 34: 106-110.
- [153] Knapp C QG (2010). Healthcare Provider Perspectives on Fertility Preservation for Cancer Patients. *Cancer Treat Res.*; 156: 391-401.
- [154] Kohler T KLea (2011). Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assit Reprod Genet.*; 28: 269-277.
- [155] Huober-Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T, Germeyer A, Stute P et al (2010). Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. *Fertil Steril*.
- [156] Oktay K SM (2004). Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. *Hum Reprod.*; 19: 477-480.
- [157] Revel A SJ (2004). Ovarian tissue banking for cancer patients: is ovarian cortex

cryopreservation presently justified? Hum Reprod.; 19: 14-19.

[158] S K (2003). Ovarian tissue banking for cancer patients. To do or not to do? Hum Reprod.; 18: 1759-1761.

[159] Batzer F HJCA (2003). Postmortem parenthood and the need for a protocol with posthumous sperm procurement.. Fertil Steril; 79: 1263-1269.

[160] DM D (2004). Ethical issues in fertility preservation for adolescent cancer survivors: oocyte and ovarian tissue cryopreservation. J Pediatr Adolesc Gynecol; 17: 97-102.

[161] Christine Duffy, MD MPH and Susan Allen, PhD (2009). Medical and Psychosocial Aspects of Fertility After Cancer . Cancer J.; 15(1): 27–33.

[162] Sankila R OJAHea (1998). Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. N Engl J Med; 338: 1339-44.